

**PENGARUH PENAMBAHAN SUBSTITUEN KLORO DAN  
METIL PADA POSISI *PARA* SENYAWA *N*-BENZOIL-*N'*-  
FENILTIOUREA TERHADAP AKTIVITAS ANTIINFLAMASI  
PADA TIKUS PUTIH**



**MARIA LISINIA OSE  
2443005097**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA  
SURABAYA**

**2010**

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

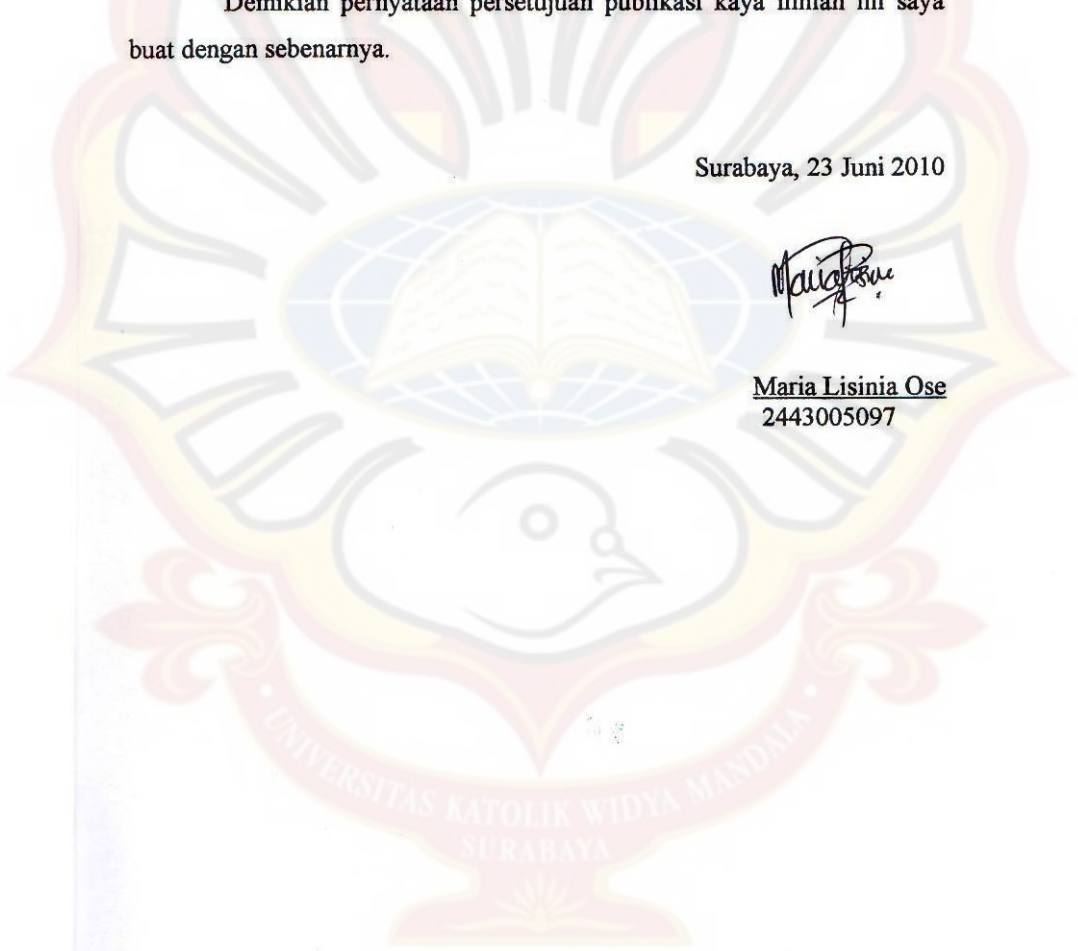
Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/ karya ilmiah saya dengan judul : **Pengaruh Penambahan Substituen Kloro dan Metil pada Posisi *Para* Senyawa N-Benzoin-N'-feniltiorea Terhadap Aktivitas Antiinflamasi pada Tikus Putih** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas katolik Widya mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang hak cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 23 Juni 2010



Maria Lisinia Ose  
2443005097



Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 23 Juni 2010



*Maria Lisinia Ose*  
**Maria Lisinia Ose**  
2443005097



**PENGARUH PENAMBAHAN SUBSTITUEN KLORO DAN METIL  
PADA POSISI *PARA* SENYAWA *N*-BENZOIL-*N'*-FENILTIOUREA  
TERHADAP AKTIVITAS ANTIINFLAMASI PADA TIKUS PUTIH**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan  
memperoleh gelar Sajana Farmasi  
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

**OLEH:**  
**MARIA LISINIA OSE**  
**2443005097**

Telah disetujui pada tanggal 23 Juni 2010 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Prof. Dr. Tutuk Budiati. M.S., Apt  
NIK. 241.LB.0067

Pembimbing II,



Angelica Kresnamurti, S.Si., Apt  
NIK. 241.00.0441



## ABSTRAK

### PENGARUH PENAMBAHAN SUBSTITUEN KLOORO DAN METIL PADA POSISI *para* SENYAWA *N*-BENZOIL-*N'*-FENILTIOUREA TERHADAP AKTIVITAS ANTIINFLAMASI PADA TIKUS PUTIH

Maria Lisinia Ose  
2443005097

Telah dilakukan penelitian yang bertujuan untuk menentukan aktivitas antiinflamasi senyawa turunan benzoiltiourea menggunakan *Rat Paw Oedema*. Pengukuran volume edema telapak kaki tikus dengan menggunakan alat *pletysmometer* yang dilakukan tiap satu jam setelah tiga puluh menit pertama selama empat jam. Hewan coba dibagi menjadi 19 kelompok. kelompok kontrol terdiri dari lima ekor tikus, kelompok senyawa uji yang terdiri dari empat dosis masing-masing terdiri dari lima ekor tikus dan kelompok pembanding terdiri dari dua dosis, masing-masing terdiri dari lima ekor tikus. Kelompok kontrol diberi suspensi CMC-Na 0,5%, kelompok senyawa uji diberi suspensi senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea dan *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-(*p*-tolil)tiourea dengan dosis 10,20,40,60 mg/kgBB. Masing-masing dosis diberikan secara intraperitoneal dengan volume pemberian 0,1ml/100gBB. Hasil analisis regresi linear diperoleh harga ED<sub>50</sub> senyawa uji *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea adalah 42,40mg/kgBB, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea 9,20mg/kgBB, *N*-(*p*-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea adalah 24,11 mg/kgBB, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-(*p*-tolil)tiourea adalah 15,14mg/kgBB. Penambahan substituen kloro dan metil pada posisi *para* dapat meningkatkan aktivitas antiinflamasi turunan *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea yang dipengaruhi oleh sifat elektronik dari kedua gugus tersebut. Semua senyawa uji menunjukkan potensi yang lebih tinggi dibanding dengan Natrium diklofenak dilihat dari persen inhibisi edema pada dosis yang sama yaitu 10 dan 20mg/kgBB.

**Kata kunci:** *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, antiinflamasi, *rat paw oedema*, natrium diklofenak



## ABSTRACT

### EFFECT OF CHLORO AND METHYL SUBSTITUENTS ADDITION ON THE *PARA* POSITION OF THE COMPOUNDS *N*-BENZOYL-*N'*-PHENYLTHIOUREA TO ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY IN WHITE RATS

Maria Lisinia Ose  
2443005097

Research that aims to determine the antiinflammatory activity of compounds derived benzoylthiourea using the Rat Paw oedema has done. Rat paw oedema volume was measured by using pletysmometer that performed every one hour after the first thirty minutes for four hours. Rats were divided into 19 groups. Each group consisted of five rats, the treatment groups consisting of four doses, and comparison group consisted of two doses. The control group was given a suspension of CMC-Na 0.5%, the group given the test compound suspension *N*-benzoyl-*N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-chlorobenzoyl)-*N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-methylbenzoyl)-*N'*-phenylthiourea and *N*-(*p*-chlorobenzoyl)-*N'*- (*p*-tolyl) thiourea with doses of 10, 20, 40, 60 mg / kgBW respectively. Each dose was given intraperitoneally with a volume of 0.1 ml/100gBW. Results obtained by linear regression analysis ED<sub>50</sub> test compounds *N*-benzoyl-*N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-chlorobenzoyl)-*N'*-phenylthiourea,, *N*-(*p*-methylbenzoyl) - *N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-chlorobenzoyl)-*N'*- (*p*-tolyl) thiourea, 42.40mg/kgBW, 9.20mg/kgBW, 24.11mg/kgBW and 15.14mg/kgBW respectively. Addition of chloro and methyl substituents on the position could increased the antiinflammatory activity of derivatives of *N*-benzoyl-*N'*-phenylthiourea. which was influenced by the electronic properties of both substituents. All test compounds showed a higher potency compared with sodium diclofenac seen from the percent inhibition of edema at the same doses of 10 and 20mg/kgBW.

Keywords: *N*-benzoyl-*N'*-phenylthiourea, anti-inflammatory, rat paw oedema, sodium diclofenac

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat pernyertaannya sehingga skripsi yang berjudul “Pengaruh Penambahan Substituen Kloro dan Metil pada Posisi *para* Senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiorea terhadap Aktivitas Antiinflamasi pada Tikus Putih” ini dapat diselesaikan. Adapun tujuan dari penyusunan skripsi ini adalah untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Dalam menyelesaikan skripsi ini disadari bahwa skripsi ini tidak akan selesai dengan baik tanpa bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini, ucapan terima kasih disampaikan kepada:

1. Prof. Dr. J.S. Ami Soewandi, MS., Apt., selaku Rektor dan Dra. Martha Ervina, M.Si., Apt., selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas fasilitas yang diberikan guna kelancaran penelitian dan penulisan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS., Apt., selaku pembimbing I dan Angelica Kresnamurti, S.Si., Apt., selaku pembimbing II, yang telah mencurahkan segenap tenaga dan pikiran hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. Dra.Siti Surdijati,MS.,Apt; Elisabeth Catherine,phil.nat. selaku para dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan dan saran hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Dra.Hj.Emi Sukarti, S.Si., M.Si.,Apt selaku penasehat akademik yang selalu memberikan bimbingan dan dukungan sampai terselesaikannya skripsi ini.

5. Prof. Dr. H. Bambang Soekardjo, Apt., S. U. serta Bapak dan Ibu dosen di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya yang berkenan memberikan saran-saran selama penulisan skripsi ini.
6. Bapak Petrus dan Ibu Katarina yang tersayang juga Bapa Paulus sekeluarga serta Adik-adik Ati Rose, Santi dan Ina yang telah memberikan doa, dorongan dan semangat dalam menempuh dan menyelesaikan studi.
7. Seluruh teman-teman Farmasi angkatan 2005, teman-teman seperjuangan Mbak mey, Rika, Ranny, teman-teman HSH Merbon, Elda Kamila, Erny Depa, Elis Watun Ganesha, dan Ita Salim Bieber, serta sahabat Ransac, Erna dan Yohana yang telah banyak membantu hingga terselesaikannya skripsi ini.

Semoga Tuhan Yang maha Esa membalas semua kebaikan yang telah diberikan. Skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu saran dan kritik dari semua pihak sangat diharapkan untuk menyempurnakan skripsi ini.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi ilmu kefarmasian.

Surabaya, 23 Juni 2010



## DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i> .....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
<b>BAB</b>	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Tinjauan tentang Antiinflamasi.....	6
2.2. Tinjauan tentang Obat Antiinflamasi.....	12
2.3. Tinjauan tentang Natrium Diklofenak.....	15
2.4. Tinjauan tentang Hewan Coba.....	16
2.5. Tinjauan Metode Pengujian Antiinflamasi.....	16
2.6. Tinjauan tentang karagenan.....	19
2.7. Tinjauan tentang <i>pletysmometer</i> .....	19
2.8. Tinjauan tentang Kromatografi Lapis Tipis.....	19
3 METODE PENELITIAN.....	24
3.1. Bahan Penelitian.....	24
3.2. Alat-alat Penelitian.....	24
3.3. Hewan Percobaan.....	24
3.4. Metode Penelitian.....	25
3.5. Cara Kerja.....	27
3.6. Pelaksanaan Uji Antiinflamasi.....	29

BAB		Halaman
	3.7. Skema Kerja.....	31
	3.8. Teknik Analisis Data.....	32
	HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	41
4	4.1. Uji Kemurniaan Senyawa Uji.....	41
	4.2. Hasil Pengukuran Telapak Kaki Tikus.....	44
	4.3. Uji Statistik Data Pengamatan.....	54
	4.4. Hasil Perhitungan Persen Inhibisi Senyawa Uji dan Pembanding.....	57
	4.5. Hasil Perhitungan Harga ED <sub>50</sub> .....	71
	4.6. Pengaruh Penambahan Substituen Kloro dan Metil pada Posisi <i>Para</i> .....	73
	SIMPULAN.....	76
5	5.1. Simpulan.....	76
	5.2. Saran.....	76
	DAFTAR PUSTAKA.....	77
	LAMPIRAN.....	80

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A PERHITUNGAN VOLUME PEMBERIAN.....	80
B PERHITUNGAN ANAVA N-BENZOIL-N'-FENILTIOUREA PADA MENIT KE 90, 150, 210 DAN 270.....	81
C PERHITUNGAN AVAVA DAN HSD 5% N-(p-KLOROBENZOIL)-N'-FENILTIOUREA PADA MENIT KE 90, 150, 210 DAN 270.....	82
D PERHITUNGAN ANAVA N-(p-METILBENZOIL)-N'- FENILTIOUREA PADA MENIT KE 90, 150, 210 DAN 270.....	83
E PERHITUNGAN ANAVA N-(p-KLOROBENZOIL)-N'-(p- TOLIL)TIOUREA PADA MENIT KE 90, 150, 210, DAN 270.....	84
F HASIL PERHITUNGAN <i>AUC</i> SENYAWA UJI.....	85
G HASIL IDENTIFIKASI IR TERDAHULU SENYAWA N-BENZOIL-N'-FENILTIOUREA.....	90
H HASIL IDENTIFIKASI IR SENYAWA UJI N-(p-KLOROBENZOIL)-N'-FENILTIOUREA.....	91
I HASIL IDENTIFIKASI SENYAWA UJI N-(p-METILBENZOIL)-N'-FENILTIOUREA.....	92
J HASIL IDENTIFIKASI SENYAWA UJI N-(p-KLOROBENZOIL)-N'-(p-TOLIL)TIOUREA.....	93
K HASIL PERHITUNGAN PERSAMAAN REGRESI DENGAN BANTUAN PROGRAM 17.00.....	94

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1. Harga Perhitungan Nilai Rf Senyawa Uji dengan Berbagai Fase Gerak .....	36
4.2. Hasil Penentuan Rentang Titik Leleh Senyawa Uji.....	37
4.3. Hasil serapan senyawa uji pada panjang gelombang 200-400nm...	39
4.4. Hasil serapan inframerah senyawa N-benzoil-N'-feniltiourea.....	40
4.5. Hasil serapan inframerah senyawa N-(p-klorobenzoil)-N'-feniltiourea.....	41
4.6. Hasil serapan inframerah senyawa N-(p-metilbenzoil)-N'-feniltiourea.....	42
4.7. Hasil serapan infra merah senyawa N-(p-klorobenzoil)-N'-(p-tolil)tiourea .....	43
4.8. Hasil pengukuran Volume telapak kaki tikus pada kelompok CMC-Na 0,5% dan karagenan .....	45
4.9. Hasil pengukuran telapak kaki tikus natrium diklofenak.....	46
4.10. Hasil pengukuran telapak kaki tikus senyawa N-benzoil-N'-feniltiourea.....	47
4.11. Hasil pengukuran telapak kaki tikus senyawa N-(p-klorobenzoil)-N'-feniltiourea .....	49
4.12. Hasil pengukuran telapak kaki tikus senyawa N-(p-metilbenzoil)-N'-feniltiourea .....	51
4.13. Hasil pengukuran telapak kaki tikus senyawa N-(p-klorobenzoil)-N'-(p-tolil)tiourea .....	53
4.14. Hasil Anava Senyawa Uji.....	55

Tabel	Halaman
4.15. Hasil % inhibisi edema telapak kaki tikus putih pembandingan natrium diklofenak.....	57
4.16. Hasil % inhibisi edema telapak kaki tikus putih senyawa N-benzoil-N'-feniltiourea .....	59
4.17 Hasil % inhibisi edema telapak kaki tikus putih senyawa N-(p-klorobenzoi)-N'-feniltiourea.....	61
4.18 Hasil % inhibisi edema telapak kaki tikus putih senyawa N-(p-metilbenzoi)-N'-feniltiourea.....	64
4.19 Hasil % inhibisi edema telapak kaki tikus putih senyawa N-(p-klorobenzoi)-N'-(p-tolil)tiourea.....	66
4.20. Harga ED <sub>50</sub> Senyawa Uji.....	72
4.21. Nilai AUC pada dosis 10, 20, 40 dan 60mg/kgBB untuk tiap senyawa uji .....	72
4.22. Nilai lipofilik, elektronik dan sterik gugus H, CH <sub>3</sub> , Cl dan Cl, CH <sub>3</sub> .....	73
4.23. Persamaan regresi dari sifat lipofilik, elektronik dan sterik.....	74



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1. Senyawa turunan benzoiltiourea yang akan diuji aktivitas antiinflamasi.....	3
2.1. Mekanisme kerja obat AINS.....	14
2.2. Struktur kimia Natrium Diklofenak.....	15
2.3. Senyawa turunan tiourea yang mempunyai aktivitas antiinflamasi.....	22
3.1. Pengukuran volume telapak kaki tikus dengan pletysmometer.....	30
3.2. Skema kerja pembagian kelompok tikus.....	31
3.3. Skema kerja pengujian aktivitas antiinflamasi senyawa uji, kontrol dan pembanding.....	32
4.1. Hasil Analisis Kromatografi lapis tipis senyawa uji pada sinar UV dengan panjang gelombang 254nm .....	35
4.2. Hasil Spektrum Senyawa Uji pada Panjang Gelombang 200-400nm.....	38
4.3. Spektrum inframerah dari senyawa N-benzoil-N'-feniltiourea..	40
4.4. Spektrum inframerah dari senyawa N-(p-klorobenzoil)-N'-feniltiourea.....	41
4.5. Spektrum inframerah senyawa N-(p-metilbenzoil)-N'-feniltiourea.....	42
4.6. Spektrum inframerah senyawa N-(p-klorobenzoil)-N'-(p-tolil)tiourea.....	43

Gambar	Halaman
4.7. Grafik hubungan % hambatan edema dengan dosis pada berbagai senyawa uji.....	69
4.8. Grafik hubungan % hambatan edema dengan senyawa uji pada berbagai dosis.....	69
4.9. Grafik perbandingan rata-rata % inhibisi edema pada Natrium diklofenak dan senyawa uji.....	70
4.10. Grafik persamaan garis regresi linear tiap senyawa uji....	71
4.11. Grafik perbandingan persen inhibisi edema terhadap dosis tiap senyawa uji.....	71